

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANT: IL HWAN CHO, ET AL.)
)
FOR: 1, 2, 4-TRIAZOLE DERIVATIVE, METHOD FOR)
PREPARING THE SAME, AND)
PHARMACEUTICAL COMPOSITION)
CONTAINING THE SAME)

CLAIM FOR PRIORITY

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Commissioner:

Enclosed herewith is a certified copy of Korean Patent Application No. 2002-0074118 filed on November 26, 2002. The enclosed Application is directed to the invention disclosed and claimed in the above-identified application.

Applicant hereby claims the benefit of the filing date of November 26, 2002, of the Korean Patent Application No. 2002-0074118, under provisions of 35 U.S.C. 119 and the International Convention for the protection of Industrial Property.

Respectfully submitted,

CANTOR COLBURN LLP

By: 
Soohja Bac

Registration No. (Please see attached)
Cantor Colburn LLP
55 Griffin Road South
Bloomfield, CT 06002
Telephone: (860) 286-2929
PTO Customer No. 23413

Date: August 1, 2003

**KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE**

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

Application Number: Korean Patent 2002-0074118

Date of Application: 26 November 2002

Applicant(s): CJ Corp.

13 March 2003

COMMISSIONER

[Bibliography]

[Document Name] Patent Application
[Classification] Patent
[Receiver] Commissioner
[Reference No.] 0022
[Filing Date] 26 November 2002
[Title] 1,2,4-Triazole derivatives, processes for the preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing the same

[Applicant]
[Name] CJ Corp.
[Applicant code] 1-1998-003466-9

[Attorney]
[Name] Youngpil Lee
[Attorney code] 9-1998-000334-6
[General Power of Attorney
Registration No.] 2000-021089-8

[Attorney]
[Name] Taeho Lee
[Attorney's code] 9-1998-000335-2
[General Power of Attorney
Registration No.] 2002-008457-9

[Attorney]
[Name] Kookjin Oh
[Attorney's code] 9-1999-000562-6
[General Power of Attorney
Registration No.] 2002-049689-9

[Inventor]
[Name] CHO, Il Hwan
[Resident
Registration No.] 610102-1051711
[Zip Code] 157-200

[Address] 104-102 Hangangtown Apt., Kayang-dong, Kangseo-gu
Seoul, Rep. of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] KO, Dong Hyun

[Resident

Registration No.] 650217-1933114

[Zip Code] 427-010

[Address] 120-405 Jugong Apt., Jungang-dong, Gwacheon-city
Kyungki-do, Rep. of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] CHAE, Myeong Yun

[Resident

Registration No.] 601125-1790216

[Zip Code] 463-781

[Address] 603-402 Ssangyong Apt., Sunae-dong, Bundang-gu
Seongnam-city, Kyungki-do, Rep. of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] KIM, Tae Rho

[Resident

Registration No.] 700822-2030718

[Zip Code] 463-781

[Address] 603-402 Ssangyong Apt., Sunae-dong, Bundang-gu
Seongnam-city, Kyungki-do, Rep. of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] KANG, Kyoung Rae

[Resident

Registration No.] 490303-1063821

[Zip Code] 157-010

[Address] Ra-403 Youngwoon Apt., 1003-22 Hwagok-dong
Kangseo-gu, Seoul, Rep. of Korea

[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] KIM, Jong Hoon

[Resident

Registration No.] 690404-1017211

[Zip Code] 431-060
[Address] 503-503 Gongjak Lucky Apt., 1587 Gwanyang-dong
Anyang-city, Kyungki-do, Rep. of Korea
[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]
[Name] JUNG, Sung Hak
[Resident
Registration No.] 711120-1841211
[Zip Code] 135-966
[Address] 47-402 Jugong Apt., Gaepo1-dong, Kangnam-gu
Seoul, Rep. of Korea
[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]
[Name] PARK, Sang Wook
[Resident
Registration No.] 710517-1029418
[Zip Code] 442-380
[Address] 201-1505 Jugong2danji, Woncheon-dong, Paldal-gu
Suwon-city, Kyungki-do, Rep. of Korea
[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]
[Name] CHUN, Hyung Ok
[Resident
Registration No.] 720410-1058037
[Zip Code] 435-040
[Address] 1132-1204 Samsung Jangmi Apt., Sanbon-dong
Gunpo-city, Kyungki-do, Rep. of Korea
[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]
[Name] RYU, Hyung Chul
[Resident
Registration No.] 730420-1476449
[Zip Code] 449-905
[Address] 601-511 Sanggal Apt., Sanggal-ri, Kiheung-eup
Yongin-city, Kyungki-do, Rep. of Korea
[Nationality] Republic of Korea

[Inventor]
[Name] NOH, Ji Young
[Resident
Registration No.] 751022-2120112
[Zip Code] 609-392

[Address]	Rm. 503 Byuksan Green Villa, Jangjeon2-dong, Geumjeong-gu, Busan-city, Rep. of Korea	
[Nationality]	Republic of Korea	
[Inventor]		
[Name]	PARK, Hyun Jung	
[Resident		
Registration No.]	761114-2482624	
[Zip Code]	561-752	
[Address]	102-811 Wooshin Apt., Dongsan-dong, Deokjin-gu Jeonju-city, Jeollabuk-do, Rep. of Korea	
[Nationality]	Republic of Korea	
[Inventor]		
[Name]	PARK, Jie Eun	
[Resident		
Registration No.]	760621-2268916	
[Zip Code]	220-090	
[Address]	127-2 Dangu-dong, Wonju-city, Kangwon-do Rep. of Korea	
[Nationality]	Republic of Korea	
[Inventor]		
[Name]	CHUNG, Young Mee	
[Resident		
Registration No.]	760505-2321818	
[Zip Code]	440-330	
[Address]	325-13 Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon-city Kyungki-do, Rep. of Korea	
[Nationality]	Republic of Korea	
[Request for		
Examination]	Requested	
[Purpose]	We file as above according to Art. 42 of the Patent Law, request the examination as above according to Art. 60 of the Patent Law.	
	Attorney	Youngpil Lee
	Attorney	Taeho Lee
	Attorney	Kookjin Oh
[Fee]		
[Basic page]	20 Sheet(s)	29,000 won
[Additional page]	20 Sheet(S)	20,000 won
[Priority claiming fee]	0 Case(S)	0 won
[Examination fee]	3 Claim(s)	205,000 won
[Total]	254,000 won	

1020020074118

Print Date: 2003/03/14

[Enclosures]

1. Abstract and Specification (and Drawings)

1 copy



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0074118
Application Number

출원년월일 : 2002년 11월 26일
Date of Application NOV 26, 2002

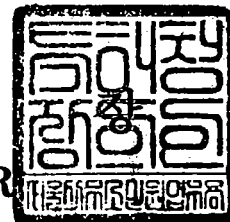
출원인 : 씨제이 주식회사
Applicant(s) CJ Corp.



2003 03 월 13 일
 년 월 일

특 허 청

COMMISSIONER





【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0022
【제출일자】	2002.11.26
【국제특허분류】	C07D
【발명의 명칭】	1,2,4- 트리아졸 유도체, 그 제조방법 및 약제학적 조성물
【발명의 영문명칭】	1,2,4-Triazole derivatives, processes for the preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing the same
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2000-021089-8
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2002-008457-9
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2002-049689-9
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조일환
【성명의 영문표기】	CHO, Il Hwan
【주민등록번호】	610102-1051711
【우편번호】	157-200
【주소】	서울특별시 강서구 가양동 한강타운아파트 104동 102호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 고동현
【성명의 영문표기】 K0,Dong Hyun
【주민등록번호】 650217-1933114
【우편번호】 427-010
【주소】 경기도 과천시 중앙동 주공아파트 120동 405호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 채명윤
【성명의 영문표기】 CHAE,Myeong Yun
【주민등록번호】 601125-1790216
【우편번호】 463-781
【주소】 경기도 성남시 분당구 수내동(푸른마을) 쌍용아파트 603동 402호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김택로
【성명의 영문표기】 KIM,Tae Rho
【주민등록번호】 700822-2030718
【우편번호】 463-781
【주소】 경기도 성남시 분당구 수내동(푸른마을) 쌍용아파트 603동 402호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 강경래
【성명의 영문표기】 KANG,Kyoung Rae
【주민등록번호】 490303-1063821
【우편번호】 157-010
【주소】 서울특별시 강서구 화곡동 1003-22 영운아파트 라동 403호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김종훈
【성명의 영문표기】 KIM,Jong Hoon
【주민등록번호】 690404-1017211

【우편번호】	431-060
【주소】	경기도 안양시 동안구 관양동 1587 공작럭키아파트 503동 503호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정성학
【성명의 영문표기】	JUNG,Sung Hak
【주민등록번호】	711120-1841211
【우편번호】	135-966
【주소】	서울특별시 강남구 개포1동 주공아파트 47동 402호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박상욱
【성명의 영문표기】	PARK,Sang Wook
【주민등록번호】	710517-1029418
【우편번호】	442-380
【주소】	경기도 수원시 팔달구 원천동 주공2단지 201동 1505호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	전형옥
【성명의 영문표기】	CHUN,Hyung Ok
【주민등록번호】	720410-1058037
【우편번호】	435-040
【주소】	경기도 군포시 산본동 삼성장미아파트 1132동 1204호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유형철
【성명의 영문표기】	RYU,Hyung Chul
【주민등록번호】	730420-1476449
【우편번호】	449-905
【주소】	경기도 용인시 기흥읍 상갈리 상갈아파트 601동 511호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 노지영
 【성명의 영문표기】 NOH, Ji Young
 【주민등록번호】 751022-2120112
 【우편번호】 609-392
 【주소】 부산광역시 금정구 장전2동 벅산그린빌라 503호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 박현정
 【성명의 영문표기】 PARK, Hyun Jung
 【주민등록번호】 761114-2482624
 【우편번호】 561-752
 【주소】 전라북도 전주시 덕진구 동산동 우신아파트 102동 811호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 박지은
 【성명의 영문표기】 PARK, Jie Eun
 【주민등록번호】 760621-2268916
 【우편번호】 220-090
 【주소】 강원도 원주시 단구동 127-2
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 정영미
 【성명의 영문표기】 CHUNG, Young Mee
 【주민등록번호】 760505-2321818
 【우편번호】 440-330
 【주소】 경기도 수원시 장안구 천천동 325-13
 【국적】 KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
 이영필 (인) 대리인
 이태호 (인) 대리인
 오국진 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 20 면 20,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 3 항 205,000 원

【합계】 254,000 원

【첨부서류】

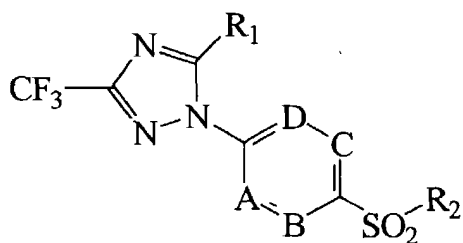
1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 디아릴 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

【화학식 1】



상기에서,

R₁은 나프틸, 인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 이들의 치환가능한 위치에 할로겐, 히드록시, 니트로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노알킬아미노, 및 디알킬아아미노로 구성된 군으로부터 선택된 기로 치환된 것이고,

R₂는 메틸 또는 아미노이고,

A, B, C, 및 D는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이다.

【명세서】

【발명의 명칭】

1,2,4-트리아졸 유도체, 그 제조방법 및 약제학적 조성물{1,2,4-Triazole derivatives, processes for the preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing the same}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- <2> 비스테로이드성 항염증제의 대부분은 사이클로옥시게나제(COX) 또는 프로스타글란딘 G/H 신타제라 불리는 효소의 저해를 통해 그들의 항염증, 진통, 해열 작용을 나타내며, 또한 호르몬에 의해 일어나는 자궁 수축을 저해하고 몇몇 종류의 암의 성장을 저해한다. 처음에는 소에서 발견된 구성적 효소인 사이클로옥시게나제-1만이 알려져 있었는데, 최근에 유발성 형태의 사이클로옥시게나제-2가 밝혀졌다. 사이클로옥시게나제-2는 사이클로옥시게나제-1과는 확실히 다르며, 마이토젠, 내독소, 호르몬, 성장인자 및 싸이토카인 등에 의해 쉽게 유발된다.
- <3> 프로스타글란딘은 병리학적 및 생리학적 역할을 하는데, 구성적 효소인 사이클로옥시게나제-1은 기본적인 내인성 프로스타글란딘의 분비에 관여하고 위장의 상태 유지 및 신장의 혈액 순환 등 생리학적인 측면에서 중요한 역할을 한다. 반면에, 사이클로옥시게

나제-2는 염증인자, 호르몬, 성장인자 및 싸이토카인 등에 의해 유발되며, 따라서 프로스타글란딘의 병리학적인 효과에 주된 역할을 한다. 그러므로 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해제는 기존의 비스테로이드성 항염증제에 비해 작용기전에 의한 부작용이 없을 것으로 예상되고, 항염증, 진통, 해열 작용을 나타낼 것이 예상되며, 또한 호르몬에 의해 일어나는 자궁 수축의 지해와 몇몇 종류의 암 성장을 저해할 것으로 예상된다. 특히 위장 독성, 신장 독성 등의 부작용이 적을 것으로 예상된다. 또한 수축성 프로스타노이드의 합성을 방지하여 프로스타노이드에 의해 유발되는 평활근의 수축을 저해할 수 있을 것이며, 따라서 조산, 월경 불순, 천식 및 호산구에 연관된 질병에 유용할 것이 예상된다.

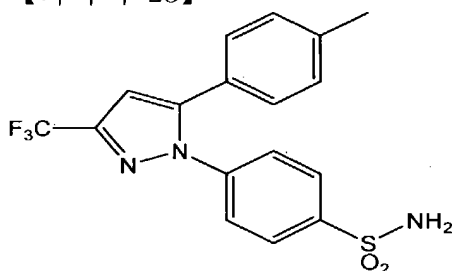
<4> 최근에는 이러한 비스테로이드성 항염증제들이 대장암(*European Journal of Cancer*, Vol 37, p2302, 2001), 전립선암(*Urology*, Vol 58, p127, 2001)이나 치매(*Exp.Opin.Invest.Drugs*, Vol 9, p671, 2000)등에도 효과가 있다는 것이 발표됨에 따라 본 발명에 따른 신규화합물들도 이러한 적응증에도 효과가 있을 것으로 예상된다.

<5> 그 외에도 골다공증 또는 녹내장의 치료에도 유용할 것이 예상되는데, 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해제의 유용성에 대해서는 문헌(참조: John Vane, Towards a better aspirin" in *Nature*, Vol.367, pp215-216, 1994; Bruno Battistini, Regina Botting and Y.S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" in *Drug News and Perspectives*, Vol. 7, pp501-512, 1994; David B. Reitz and Karen Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, James A. Bristol, Editor, Vol. 30, pp179-188, 1995)에 잘 기술되어 있다.

<6> 사이클로옥시게나제-2에 선택적으로 작용하는 저해제로서 공지된 기존의 약물들은 그 구조에 있어서 매우 다양한 형태를 취하고 있다. 그 중 가장 일반적으로 연구되고 따라서 가장 많은 후보물질이 설계된 구조는 디아릴 헤테로사이클의 구조, 즉 트리사이클릭 시스템으로서 이 구조는 특징적으로 하나의 페닐에 술폰아미드 혹은 메틸술폰기가 필수적으로 존재한다. 이러한 구조의 초기 물질은 Dup697 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol 5, p2123, 1995)이며, 이 후 그의 유도체로서 피라졸 구조를 가지는 SC-58635(Journal of Medicinal Chemistry, Vol 40, p1347, 1997), 퓨란온 구조를 가지는 MK-966(WO 95/00501) 등이 발표되었다.

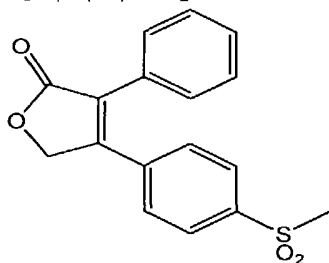
<7> 미국특허번호 5,466,823에 따르면 하기 화학식 58의 화합물(셀레콕시브)를 게시하고 있다. 하기 셀레콕시브는 치환된 피라졸 벤젠 술폰아미드 유도체이다.

<8> 【화학식 23】



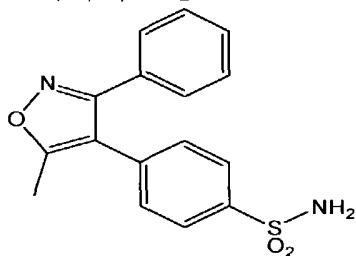
<9> WO 95/00501에 따르면, 하기 화학식 59를 갖는 화합물(로페콕시브)을 게시하고 있다. 로페콕시브는 상기 셀레콕시브와 같이 헤테로사이클 구조지만 헤테로고리로서 퓨란온 구조를 갖는다.

<10> 【화학식 24】



<11> 미국특허번호 5,633,272에서는 하기 화학식 60과 같은 화합물(발데콕시브)을 기재하고 있다. 발데콕시브는 로페콕시브와 같이 메탄술폰닐 벤젠구조를 갖지만 헤테로고리로서 옥사졸 구조를 갖는다.

<12> 【화학식 25】



<13> 상기 화학식 23 내지 25의 화합물은 모두 시클로옥시게나제-2에 대한 선택적 억제제로서 기존의 비스테로이드성 항염증제에 비해 부작용이 없는 소염진통치료 효과를 갖는다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<14> 본 발명은 화학식 1의 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<15> 또한 본 발명의 목적은 상기 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법을 제공하는 것을 포함한다.

<16> 또한 본 발명의 목적은 상기 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 포함하는 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

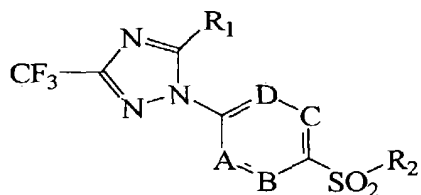
<17> 또한 본 발명의 목적은 상기 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 또는 치매 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

【발명의 구성 및 작용】

<18> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염에 관한 것이다.

<19> [화학식 1]

<20>



<21> 상기에서,

<22> R₁은 나프틸, 인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 이들의 치환가능한 위치에 할로겐, 히드록시, 니트로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노알킬아미노, 및 디알킬아아미노로 구성된 군으로부터 선택된 기로 치환된 것이고,

<23> R₂는 메틸 또는 아미노이고,

<24> A, B, C, 및 D는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이다.

- <25> 상기 화합물 중, R_1 은 나프틸, 인돌릴, 벤조퓨란일, 퀴놀리닐, 또는 C_1-C_6 알킬로 치환된 인돌릴인 것을 특징으로 하는 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염이 바람직하다.
- <26> 상기 화학식 1의 화합물과의 무기염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 또는 아연과의 염이 있으나 이에 한정되지 않으며, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 또는 나트륨염이 바람직하다.
- <27> 상기 화학식 1의 화합물과의 유기염에는 1급, 2급 또는 3급 아민, 자연에 존재하는 치환된 아민, 사이클릭아민, 또는 염기성 이온 교환 수지와 염이 있어 있으나 이에 한정되지는 않는다. 염기성 이온 교환 수지 등으로부터 준비된 염들의 예에는 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, N-메틸글루카민, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라민, N-(2-하이드록시에틸)피페리딘, N-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염이 있으나 이에 한정되지는 않는다.
- <28> 상기 화학식 1의 화합물의 유기산염 또는 무기산염에는 아세트산, 아디프산, 아스파르트산, 1,5-나프탈렌디설폰산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 1,2-에탄디설폰산, 에탄설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만데르산, 메탄설폰산, 묽식산, 2-나프탈렌디설폰산, 니트르산, 옥살산,

파르노산, 펜토텐산, 인산, 피발릭산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 타타르산, p-톨루엔술포산, 운데카노산, 또는 10-운데케노산과의 염이 있으나 이에 한정되지는 않으며, 숙신산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 메탄술포산, 인산, 황산, 또는 타타르산과의 염이 바람직하다.

<29> 본 발명의 1,2,4-트리아졸 유도체에는

<30> 1-(4-메틸술포닐페닐)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸;

<31> 5-(벤조퓨란-2-일)-1-(4-메틸술포닐페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸;

<32> 2-[2-(4-메틸술포닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌;

<33> 1-메틸-2-[2-(4-메틸술포닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌;

<34> 1-메틸-3-[2-(4-메틸술포닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌;

<35> 2-[2-(4-메틸술포닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-퀴놀린;

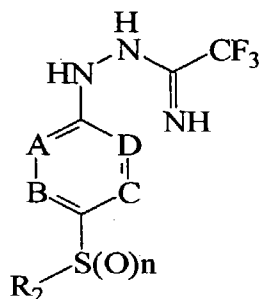
<36> 4-[5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-벤젠술포아미드;

및

<37> 5-메탄술포닐-2-[5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-피리딘으로 구성된 그룹에서 선택된 어느 하나인 것이 바람직하다.

<38> 본 발명은 상기 화학식 1의 1,2,4-트리아졸 유도체의 합성중간체로서 하기 화학식 4의 아미드라존 유도체를 제공한다.

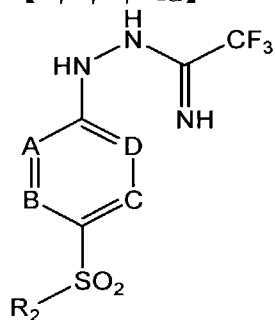
<39> 【화학식 4】



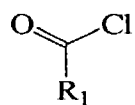
<40> 상기에서, R_2 , A, B, C, 및 D는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, n 은 0 내지 2의 정수이다.

<41> 또한 본 발명은 화학식 4a의 아미드라존 유도체와 화학식 5의 아실클로라이드를 염기 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법을 제공한다.

<42> 【화학식 4a】



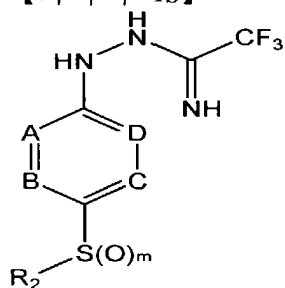
<43> 【화학식 5】



<44> 상기에서, R_1 , R_2 , A, B, C, 및 D는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

<45> 본 발명은 또한 화학식 4b의 아미드라존 유도체와 화학식 5의 아실클로라이드를 염기 존재하에서 반응시키고, 산화시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법을 제공한다.

<46> 【화학식 4b】



<47> 상기에서, R₂, A, B, C, 및 D는 화학식 1에서 정의한 바와 같고 m은 0 또는 1이다.

<48> 상기 트리아졸의 형성반응의 용매로는 극성용매가 바람직하며, 그러한 극성용매로는 디메틸포름아미드, 디옥산, 디메틸설폭사이드, 메틸피롤리디논, 또는 *m*-크실렌이 있으나 이에 한정되지는 않는다.

<49> 반응온도는 -10℃ 내지 110℃에서 수행하는 것이 바람직하며, 반응시간은 기질에 따라 10분 내지 36시간이 필요하다.

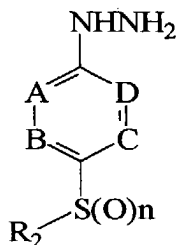
<50> 반응이 완료되면 물과 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 또는 에테르 등의 유기용매를 이용한 추출을 통해 염들을 제거한 후 실리카겔 상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하여 생성물을 획득하는 것이 바람직하다.

<51> 이때 사용되는 염기로는 유기염기 또는 무기염기가 있으며, 유기염기로는 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 피리딘, 또는 이미다졸이 바람직하며, 무기염기로는 나트륨아세테이트, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산칼륨이 바람직하고, 이중에서도 피리딘이 가장 바람직하다.

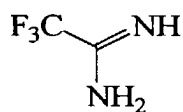
<52> 상기 설폰기를 산화시키는 반응은 디클로로메탄 중에서 산화제를 사용하여 수행하는 것이 바람직하며, 산화제로는 MMPP(Magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate), MCPBA(m-chloroperoxybenzoic acid), 또는 Oxone(Potassium peroxymonosulfate) 등을 사용하는 것이 바람직하다.

<53> 본 발명은 또한 화학식 2의 히드라진 유도체와 화학식 3의 트리플루오로아세트이미딘을 염기의 존재하에서 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 4의 화합물의 제조방법을 제공한다.

<54> 【화학식 2】



<55> 【화학식 3】

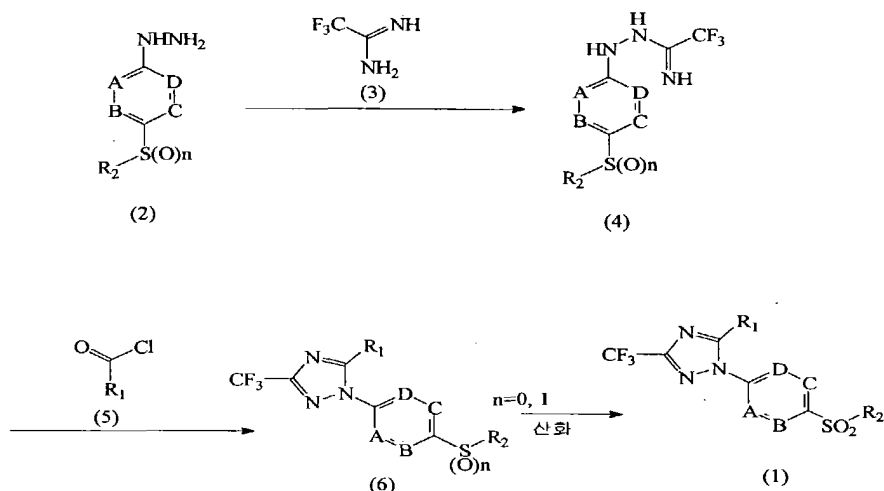


<56> 상기에서, R₂, A, B, C, D, 및 n은 화학식 4에서 정의한 바와 같다.

<57> 상기 제조방법에 있어서, 트리플루오로아세트이미딘과 아릴 히드라진 또는 헤테로아릴 히드라진과의 반응은 염기 존재 하에 의해 이루어지며, 용매로는 메탄올 또는 메탄올과 테트라하이드로퓨란의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다.

<58> 반응온도는 -10℃ 내지 66℃ 에서 수행하는 것이 바람직하며, 반응시간은 기질에 따라 10분에서 길게는 48시간이 필요하다.

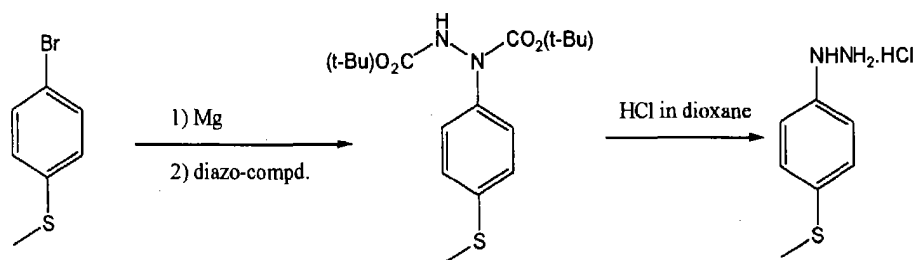
- <59> 반응이 완료되면 물과 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 또는 에테르 등의 유기용매를 이용한 추출을 통해 염들을 제거한 후 실리카겔 상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하여 생성물을 획득하는 것이 바람직하다.
- <60> 이때 사용되는 염기로는 유기염기 또는 무기염기가 있으며, 유기염기로는 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 피리딘, 또는 이미다졸이 바람직하며, 무기염기로는 나트륨아세테이트, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산칼륨이 바람직하고, 이중에서도 트리에틸아민이 가장 바람직하다.
- <61> 상기 모든 반응이 완결된 후의 생성물은 통상적인 후처리 방법, 예를 들면 크로마토그래피, 재결정화 등의 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.
- <62> 상기에서 설명한 화학식 1의 제조방법을 연속적으로 표현하면 다음과 같다.
- <63> 【반응식 1】



- <64> 상기 반응식 1에서, R_1 , R_2 , A, B, C, D, 및 n은 앞서 정의한 바와 같다.
- <65> 위에 사용된 여러가지 히드라진 유도체중 4-히드라진노벤젠술폰아미드 염산염은 Maybridge사를 통해 구입하여 사용하였고, 그 이외의 히드라진 유도체는 그 자체로 또는

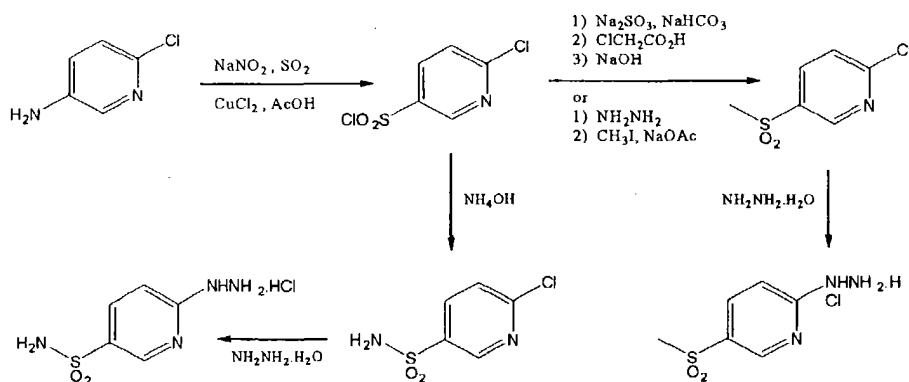
염산염의 형태로 공지의 방법에 의해 합성하여 사용하였다 (Tetrahedron Letters, vol 28, No 42, p4933, 1987 / USP 4,204,870 / The Journal of Organic Chemistry, vol 56, No 16, p4974, 1991 / EP 1104759 / Tetrahedron, vol 48, No 21, p6791, 1989). 이 중 대표적인 몇가지 히드라진 유도체에 대한 합성법을 하기 반응식 2 내지 반응식5로 나타내었다.

<66> 【반응식 2】



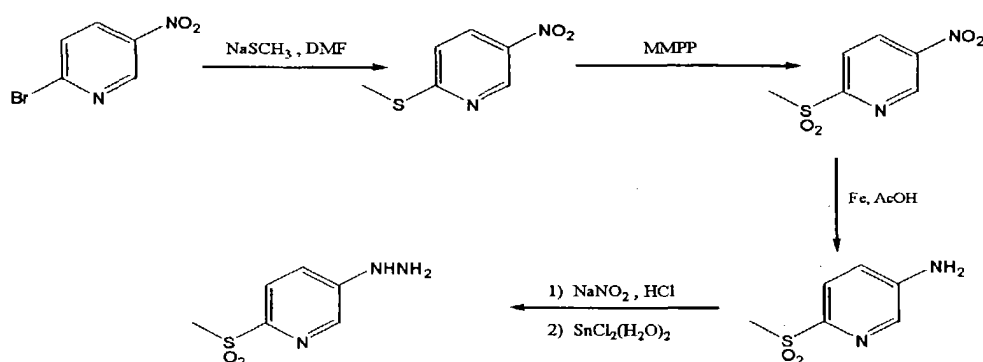
<67> 4-브로모 티오아니솔을 마그네슘으로 반응시켜 그리나드(Grignard) 화합물을 제조하고, 이를 디아조화합물과 반응시킨 후 염화수소와 반응시켜 히드라진 유도체 산염을 얻는다.

<68> 【반응식 3】



<69> 피리딘 유도체의 경우는 히드라진 일수화물을 직접 반응시켜 2-히드라지노피리딘 유도체를 얻는다.

<70> 【반응식 4】



<71> 3-히드라지노피리딘 유도체는 니트로기를 아민기로 환원반응시킨 후 히드라진기를 도입하는 방법을 통해 얻을 수 있다.

<72> 본 발명에 따른 화합물의 제조방법, 예를들어 반응용매, 염기, 반응물질의 사용량과 같은 반응조건들이 하기에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에 기재되거나 당업계의 공지문헌에 게시된 여러 가지 합성방법을 임의로 조합함으로써 용이하게 제조할 수 있고 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 범용화된 통상의 기술이다.

<73> 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 약제학적 조성물을 제공한다.

<74> 이러한 약제학적 조성물은 상기의 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적인 억제활성을 갖는 상기 화학식 1의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고 있으므로 부작용을 최소화한 해열, 진통, 소염제로서 사용할 수 있다.

<75> 종래의 비스테로이드성 소염제는 병리학적 프로스타글란딘의 합성에 관여하는 사이클로옥시게나제-2 뿐만 아니라 기본적인 내인성 프로스타글란딘의 분비에 관여하고 위장의 상

태 유지 및 신장의 혈액순환 등 생리학적인 측면에서 중요한 역할을 하는 시클로옥시게나제-1까지 무차별적으로 억제하였기 때문에 여러가지 부작용을 가지고 있었다.

<76> 이에 비하여, 상기 화학식 1의 화합물 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염은 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해활성을 가지므로 시클로옥시게나제-1까지 무차별적으로 저해하는 종래의 비스테로이드성 해열, 진통, 소염제가 갖는 부작용을 최소화 할 수 있다.

<77> 그러므로 화학식 1의 화합물 및/또는 그들의 약학적으로 허용 가능한 염과 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물은 전형적인 비스테로이드성 항염증제의 대체약으로 쓰일 수 있으며, 특히 기존의 비스테로이드성 해열, 진통, 소염제의 부작용이 개선된 대체 약물로서 소화성 궤양, 위염, 부분적인 장염, 궤양성 대장염, 게실염, 위장내 출혈, 저프로트롬빈 혈증 등이 있는 환자들에게 유용하다.

<78> 본 발명의 약제학적 조성물은 병리학적 프로스타글란딘 관련 염증질환 모두에 사용될 수 있으며, 특히 고용량의 투여를 요하는 골관절염, 류마티스 관절염에 유용하다.

<79> 상기 약제학적 조성물은 상기 활성성분인 화학식 1의 화합물 혹은 그들의 염을 기준으로 성인에게 1mg/일 내지 1000mg/일로 투여할 수 있으며, 질병의 심각정도에 따라 증감할 수 있다.

<80> 본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양의 제1항에 따른 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 암 치료용 약제적 조성물 및 치매 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

<81> 최근에 비스테로이드성 항염증제들이 대장암(European Journal of Cancer, Vol 37, p2302, 2001), 전립선암(Urology, Vol 58, p127, 2001)이나 치매

(Exp.Opin.Invest.Drugs, Vol 9, p671, 2000)등에도 효과가 있다는 것이 발표되었다.

이에 따라 비스테로이드성 항염증제인 상기 화학식 1의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은 대장암이나 치매 치료용 조성물로 사용할 수 있다.

<82> 상기 약제학적 조성물은 상기 활성성분인 화학식 1의 화합물 혹은 그들의 염을 기준으로 성인에게 1mg/일 내지 1000mg/일로 투여할 수 있으며, 질병의 심각정도에 따라 증감할 수 있다.

<83> 상기 약제학적 조성물은 정제, 발포성 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 서방성 정제, 서방성 캡슐제(단독 및 복합 단위 제제), 정맥 내 및 근육 내 주사제의 형태로 및 주입액, 현탁액, 좌제의 형태로 또는 기타 적합한 약제학적 형태로 투여할 수 있다.

<84> 서방성 약제학적 형태는 최초 투여 함유량을 갖거나 갖지 않는 완전하거나 부분적인 서방성 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있다.

<85> 활성 화합물은 함께 존재하거나, 부분적으로 또는 완전히 서로 분리된 제형으로서 존재하여, 개별 투여 또는 시간 단위로 단계화된 투여가 또한 가능할 수 있다.

<86> 상기 완전히 분리된 제형이 존재하는 경우, 이들은 서로 협력하며, 이들이 배합된 혼합물내에서 존재할 수 있는 동일한 양 및 상응하는 중량비로 투여 단위내에 각각의 활성 화합물을 함유한다.

<87> 지시된 배합물이 함유된 경구 투여가능한 약제학적 조성물이 바람직하다.

<88> 상기 배합물을 함유하는 약제학적 제제를 제조하기 위해서, 활성 화합물은 생리학적으로 내성이 있는 부형제 및/또는 희석제 및/또는 보조제와 함께 바람직한 방식으로 지시된 양으로 제형화된다.

<89> 부형제 및 보조제의 예는 젤라틴, 자당 또는 락토오스 같은 천연 당, 레시틴, 펙틴, 전분(예를 들면, 옥수수 전분 또는 아밀로오스), 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체, 텍스트란, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트, 아라비아 고무, 알긴산, 킬로오스, 활석, 리코포듐, 실리식산, 인산수소칼슘, 셀룰로오스, 메톡시프로필셀룰로오스 같은 셀룰로오스 유도체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 탄소원자수 12 내지 22개의 지방산, 에멀션화제, 오일 및 지방, 특히 또한 포화 지방산의 식물성 글리세롤 에스테르 및 폴리글리세롤 에스테르, 1가 또는 다가 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜 같은 폴리글리콜, 탄소 원자 수 1 내지 20개의 1가 지방족 알콜, 또는 글리콜, 글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 1,2-프로필렌 글리콜, 소르비톨, 만니톨 같은 다가 알콜을 갖는 탄소 원자 수 2 내지 22개의 지방족 포화 또는 불포화 지방산의 에스테르가 있다.

<90> 추가로 적합한 보조제는 또한 붕해를 야기하는 물질(소위 붕해제), 교차 결합된 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸전분 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미세결정성 셀룰로오스가 있다. 공지된 피복 물질을 또한 사용할 수 있다. 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 제인(zein), 에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 석시네이트, 셀락 등이 있다.

<91> 피복 물질로서 적합한 가소제는 시트르산 에스테르 및 타르타르산 에스테르, 글리세롤 및 글리세롤 에스테르, 다양한쇄길이의 폴리에틸렌 글리콜이 있을 수 있다. 물 또는

생리학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 알콜 및 지방 알콜이용액 또는 현탁액의 제조에 적합하다.

<92> 액체 제형에 있어서, 솔베이트 칼럼, 메틸 4-하이드록시벤조에이트 또는 프로필 4-하이드록시벤조에이트 같은 보존제, 아스코르브산 같은 항산화제 및 페퍼민트 오일 같은 방향 강화제를 사용할 필요가 있을 수 있다.

<93> 제제의 제조에 있어서, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리솔베이트 80 같은 공치되고 통상적인 용해제, 또는 에멀션화제를 사용할 수 있다.

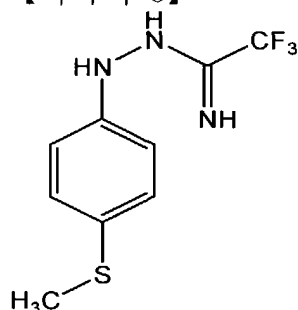
<94> 적합한 부형제 및 보조제의 추가적인 예는 문헌을 참조할 수 있다(Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Encyclopaedia of auxiliaries for pharmacy, cosmetics and related fields].

<95> 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

<96> 실시예 1

<97> N-(4-메틸술팜닐페닐)-트리플루오로아세트아미드라존

<98> 【화학식 6】



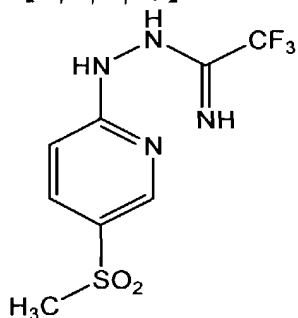
<99> 4-메틸술폰페닐피리딘-히드라진 염산염 1.0g(5.24mmole)을 40ml의 메탄올과 테트라하이드로퓨란의 1:1혼합용매에 용해시킨 다음 트리에틸아민 0.80ml(5.76mmol)를 적가하였다. 반응액을 상온에서 30분간 교반 후 트리플루오로 아세트이미딘 85% 0.90g(6.81mmol)을 적가하였다. 반응액을 상온에서 24시간 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응액에 물과 에틸아세테이트를 넣은 후 물층을 에틸 아세테이트로 2회 추출한 다음 유기층을 포화 소금물로 1회 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하였다. 감압여과로 얻어진 반응물을 속성 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:노르말 헥산=2:8)로 정제하여 액체상의 표제화합물 0.88g(수율 67%)을 얻었다.

<100> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.55(s, 3H), 5.45(s, 2H, br), 7.40(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 9.70(s, 1H)

<101> 실시예 2

<102> N-(5-메틸술폰닐-피리딘-2-일)-트리플루오로아세트아미드라존

<103> 【화학식 7】



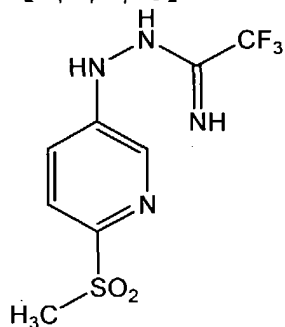
<104> 상기 실시예 1에서 4-메틸술폰페닐-히드라진 염산염 대신에 5-메틸술폰닐-피리딘-2-일 히드라진 염산염 300mg(1.34mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 205mg(수율 54%)을 수득하였다.

<105> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.90(s, 3H), 5.65(s, 2H, br), 6.95(dd, 1H, $J_F=9.0\text{Hz}$, $J_2=2.8\text{Hz}$), 7.80(dd, 1H, $J_F=9.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$), 9.70(d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 9.75(s, 1H)

<106> 실시예 3

<107> N-(2-메틸술폰닐-피리딘-5-일)-트리플루오로아세트아미드라존

<108> 【화학식 8】



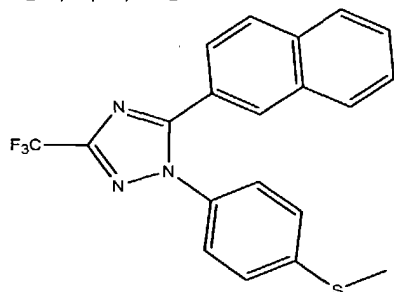
<109> 상기 실시예 1에서 4-메틸술폰닐페닐히드라진 염산염 대신에 2-메틸술폰닐피리딘-5-일 히드라진 염산염 300mg(1.34mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 194mg(수율 51%)을 수득하였다.

<110> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.35(s, 3H), 5.65(s, 2H, br), 6.95(dd, 1H, $J_F=9.0\text{Hz}$, $J_2=2.8\text{Hz}$), 7.80(dd, 1H, $J_F=9.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$), 9.70(d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 9.75(s, 1H)

<111> 실시예 4

<112> 1-(4-메틸티오펜일)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸

<113> 【화학식 9】



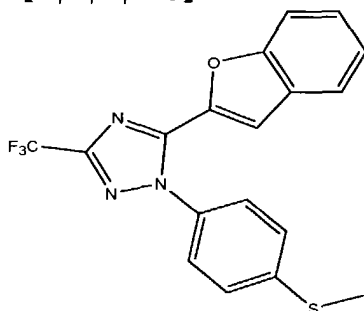
<114> 상기 실시예 1에서 제조한 N-(4-메틸티오펜일)-트리플루오로아세트아미드라준 220mg(0.88mmole)을 5ml의 1,4-디옥산에 용해시킨 다음 피리딘 0.08ml(0.97mmol)를 적가하였다. 반응액을 상온에서 10분간 교반 후 2-나프토일클로라이드 185mg(0.97mmol)을 적가하였다. 반응액을 끓는점에서 24시간동안 환류시켜 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응액의 온도를 상온으로 내린 다음 반응액에 물과 에틸 아세테이트를 넣은 후 물층을 에틸 아세테이트로 2회 추출한 다음 유기층을 포화 소금물로 1회 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하였다. 감압여과로 얻어진 반응물을 속성 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트: n-헥산=2:8)로 정제하여 오일상의 표제화합물 220mg(수율: 65%)을 얻었다.

<115> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 7.20(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31-7.35(m, 2H), 7.40(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.51(m, 1H), 7.70-7.90(m, 4H)

<116> 실시예 5

<117> 5-(벤조퓨란-2-일)-1-(4-메틸티오펜일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸

<118> 【화학식 10】



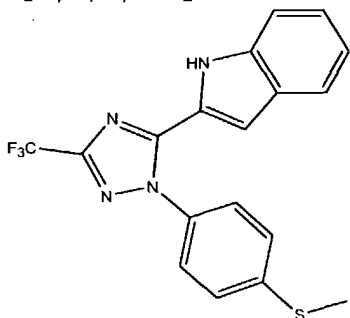
<119> 상기 실시예 4에서 2-나프토일클로라이드 대신에 벤조퓨란-2-카보닐클로라이드 175mg(0.97mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법으로 반응시키고 체상의 표제화합물 240mg(수율: 73%)을 수득하였다.

<120> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 7.20(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.30-7.42(m, 4H),
7.45(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.68(d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$)

<121> 실시예 6

<122> 2-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌

<123> 【화학식 11】



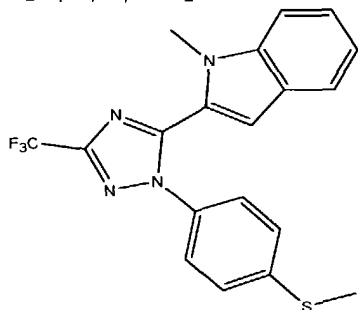
<124> 상기 실시예 4에서 2-나프토일클로라이드 대신에 1H-인돌-2-카보닐클로라이드 175mg(0.97mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 160mg(수율: 48%)을 수득하였다.

<125> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 6.30(d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 7.20(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$),
7.25(t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35(t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.45(t, 1H, $J=8.3\text{Hz}$),
7.53(t, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 9.23(s, 1H, br)

<126> 실시예 7

<127> 1-메틸-2-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌

<128> 【화학식 12】



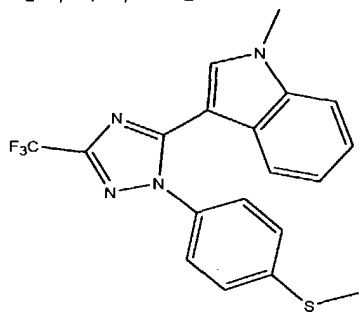
<129> 상기 실시예 4에서 2-나프토일클로라이드 대신에 1-메틸-1H-인돌-2-카보닐클로라이드 188mg(0.97mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 162mg(수율: 52%)을 수득하였다.

<130> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.41(d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(m, 1H), 7.23(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35-7.45(m, 2H), 7.46(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.55(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$),

<131> 실시예 8

<132> 1-메틸-3-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌

<133> 【화학식 13】



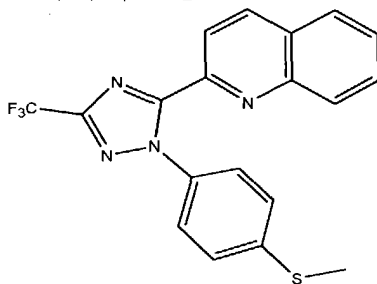
<134> 상기 실시예 4에서 2-나프토일클로라이드 대신에 1-메틸-1H-인돌-3-카보닐클로라이드 188mg(0.97mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 209mg(수율: 64%)을 수득하였다.

<135> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 3.60(s, 3H), 6.90(s, 1H), 7.25(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.40-7.50(m, 6H)

<136> 실시예 9

<137> 2-[2-(4-메틸티오페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-퀴놀린

<138> 【화합식 14】



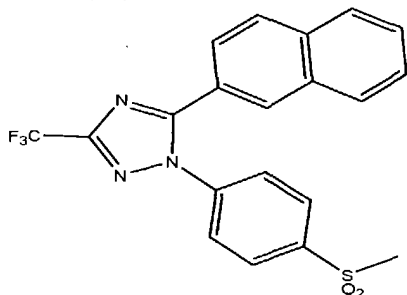
<139> 상기 실시예 4에서 2-나프토일클로라이드 대신에 퀴놀린-2-카보닐클로라이드 186mg(0.97mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 146mg(수율 47%)을 수득하였다.

<140> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 7.25(d, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$), 7.45(d, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$), 7.54(dd, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$), 7.60(td, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$), 7.66(td, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$), 7.84(dd, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$), 8.28(d, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$), 8.31(d, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$)

<141> 실시예 10

<142> 1-(4-메틸술포닐페닐)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4트리아졸

<143> 【화학식 15】



<144> 1-(4-메틸티오페닐)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸

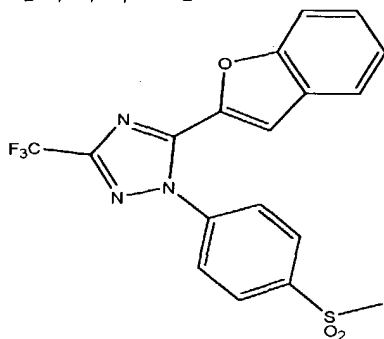
193mg(0.50mmole)을 디클로로메탄 5ml와 메탄올 1ml의 혼합용매에 녹인 후 상온에서 MMPP 402mg(0.65mmole)을 조금씩 가하였다. 반응액을 5시간동안 교반한 다음 여과한 후 여액을 중조와 포화소금물로 각 1회씩 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하였다. 감압여과로 얻어진 반응물을 속성 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:노르말 헥산=2:3)로 정제하여 고체상의 표제화합물 186mg(수율: 89%)을 수득하였다.

<145> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.49-7.51(m, 1H), 7.70-7.90(m, 6H), 8.10(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$)

<146> 실시예 11

<147> 5-(벤조퓨란-2-일)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸

<148> 【화학식 16】



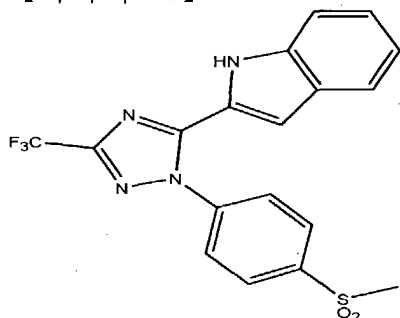
<149> 상기 실시예 10에서 1-(4-메틸티오펜일)-5-나프탈렌-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-[1,2,4]트리아졸 대신에 5-(벤조퓨란-2-일)-1-(4-메틸티오펜일)-3-트리플루오로메틸-1H-[1,2,4]트리아졸 188mg(0.50mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 10에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 175mg(수율: 86%)을 수득하였다.

<150> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 7.30-7.42(m, 4H), 7.68(d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 7.80(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.15(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)

<151> 실시예 12

<152> 2-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌

<153> 【화학식 17】



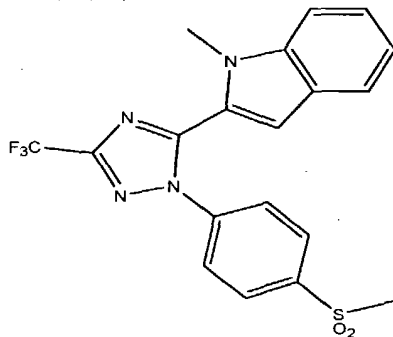
<154> 상기 실시예 10에서 1-(4-메틸티오펜일)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸 대신에 2-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌 187mg(0.50mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 10에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 179mg(수율: 88%)을 수득하였다.

<155> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 6.30(d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 7.25(t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35(t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45(t, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53(t, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.89(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.23(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)

<156> 실시예 13

<157> 1-메틸-2-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌

<158> 【화학식 18】



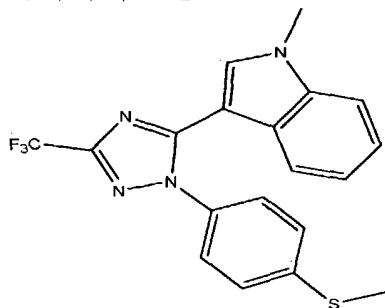
<159> 상기 실시예 10에서 1-(4-메틸티오펜일)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸 대신에 1-메틸-2-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌 194mg(0.50mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 10에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 195mg(수율: 93%)을 수득하였다.

<160> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.41(d, 1H, $J=0.6\text{Hz}$), 7.15-7.20(m, 1H), 7.35-7.45(m, 2H), 7.55(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.72(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.05(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)

<161> 실시예 14

<162> 1-메틸-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌

<163> 【화학식 19】



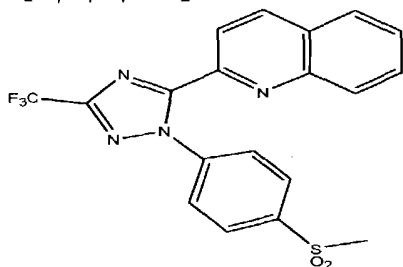
<164> 상기 실시예 10에서 1-(4-메틸티오펜일)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸 대신에 1-메틸-3-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌 194mg(0.50mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 10에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 176mg(수율: 85%)을 수득하였다.

<165> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 3.60(s, 3H), 6.90(s, 1H), 7.40-7.50(m, 4H), 7.80(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.10 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)

<166> 실시예 15

<167> 2-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-퀴놀린

<168> 【화학식 20】



<169> 상기 실시예 10에서 1-(4-메틸티오펜일)-5-나프탈렌-2-일-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸 대신에 2-[2-(4-메틸티오펜일)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아

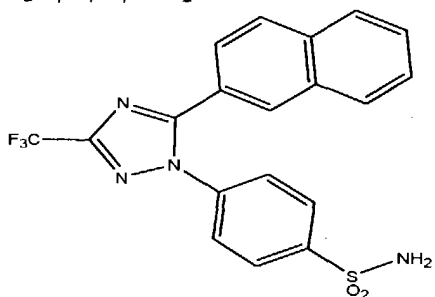
졸-3-일]-퀴놀린 193mg(0.50mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 10에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 173mg(수율: 83%)을 수득하였다.

<170> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 2.35(s, 3H), 7.54(dd, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$),
7.60(td, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$), 7.66(td, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$),
7.80(ddd, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, $J_3=2.0\text{Hz}$), 7.84(dd, 1H, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$),
8.08(ddd, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, $J_3=2.0\text{Hz}$), 8.28(d, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$), 8.31(d, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$)

<171> 실시예 16

<172> 4-[5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-벤젠술폰아미드

<173> 【화학식 21】



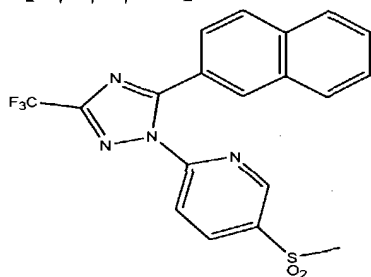
<174> N-(4-술폰아미도페닐)-트리플루오로아세트아미드라존 248mg(0.88mmole)을 5ml의 1,4-디옥산에 용해시킨 다음 피리딘 0.08ml(0.97mmol)를 적가하였다. 반응액을 상온에서 10분간 교반 후 2-나프토일 클로라이드 185mg(0.97mmol)을 적가하였다. 반응액을 끓는 점에서 24시간동안 환류시켜 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응액의 온도를 상온으로 내린 다음 반응액에 물과 에틸 아세테이트를 넣은 후 물층을 에틸 아세테이트로 2회 추출한 다음 유기층을 포화 소금물로 1회 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하였다. 감압여과로 얻어진 반응물을 속성 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트: n-헥산=2:3)로 정제하여 고체상의 표제화합물 191mg(수율: 52%)을 수득하였다.

<175> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 6.32(s, 2H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.49-7.51(m, 1H),
7.70-7.90(m, 6H), 8.10(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$)

<176> 실시예 17

<177> 5-메탄술폰닐-2-[5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-피리딘

<178> 【화학식 22】



<179> 상기 실시예 16에서 N-(4-술폰아미도페닐)-트리플루오로아세트아미드라존 대신에 N-(5-메틸술폰닐-피리딘-2-일)-트리플루오로아세트아미드라존 193mg(0.50mmol)을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 16에서와 동일한 방법으로 반응시켜 고체상의 표제화합물 88mg(수율: 42%)을 수득하였다.

<180> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 3.15(s, 3H), 7.45(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$),
7.55-7.65(m, 2H), 7.85-7.93(m, 3H), 8.05(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$),
8.23(d, 1H, $J=1.1\text{Hz}$), 8.45(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 78.83(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$)

<181> 실험예

<182> 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적 저해활성 측정

<183> 1. 실험 방법

<184> 본 발명에 따른 화합물의 사이클로옥시게나제-2 효소에 대한 선택적 저해활성을 약리학적으로 검증하기 위하여, 사이클로옥시게나제-1 및 사이클로옥시게나제-2에 대한 효소 저해작용을 각각 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

<185> 1) U-937을 이용한 사이클로옥시게나제-1의 억제 효과 검색

<186> 배양된 U-937(Human lymphoma cell)(입수처 : 한국세포주은행, 기탁번호 : 21593)을 원심분리하여 모은 후 1xHBSS(Hank's balanced salt solution)를 이용하여 1×10^6 cells/ml 농도로 희석하여 12-웰 플레이트의 각 웰 당 1ml씩 분주하였다. 여기에 DMSO에 녹여 $1 \mu\text{M}$ 로 희석한 검색시료 용액과 DMSO를 $5 \mu\text{l}$ 씩 넣고 섞은 후, CO₂ 배양기에서 37°C로 15분간 배양하였다. 기질로 사용되는 아라키돈산을 10mM 농도로 에탄올에 녹여서 만든 스탁용액을 1xHBSS로 10배 희석하여 1mM 용액을 준비하였다. 물질을 처리한 각 웰에 1mM 아라키돈산 용액을 $10 \mu\text{l}$ 씩 가하여 섞은 후 CO₂ 배양기에서 37°C로 30분간 배양하였다. 각 웰의 세포용액을 원심분리 시험관에 모은 후 4°C, 10,000rpm에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리로 모아진 세포와 분리된 상층액 중에 존재하는 PGE₂의 농도를 모노클로날 키트(Cayman Chemicals사)를 이용하여 정량하고, 실험물질 처리군의 농도를 DMSO 군의 농도와 비교하여 각 물질의 PGE₂ 생성 억제율을 구함으로서 사이클로옥시게나제-1 효소에 대한 물질의 억제효과를 구하였다.

<187> 2) Raw 264.7 세포주를 이용한 사이클로옥시게나제-2 억제 효과 검색

<188> Raw 264.7 세포(입수처 : 한국세포주은행, 기탁번호 : 40071)를 12 웰 플레이트의 각 웰 당 2×10^6 개씩 접종한 후 아스피린 $250 \mu\text{M}$ 을 처리하여, 37°C에서 2시간 배양하였다. 새로운 배지로 갈아준 후, 각각의 검색시료(10nM 농도)를 처리하고 30분 배양하였다. 여

기에 각 웰 당 인터페론 γ (100 유닛/ml)와 리포폴리사카라이드(LPS, 100ng/ml)를 처리한 후 18시간 배양하였다. 그 다음 배지를 다른 시험관에 옮겨 담은 후, EIA 키트 (Cayman Chemicals)를 이용하여 PGE2 정량을 하였다.

<189> 2. 실험 결과

<190> 실험결과는 하기 표 1에 나타내었다.

<191> $\%억제 = (\text{인터페론 } \gamma \text{ 및 LPS에 대한 보정된 PGE2 농도} - \text{검색시료에 대한 보정된 PGE2 농도}) / (\text{인터페론 } \gamma \text{ 및 LPS에 대한 보정된 PGE2 농도}) \times 100$

<192> 【표 1】

사이클로옥시게나제(COX) 저해효과(단위: % inhibition)

화합물	COX-1(1 μ M)	COX-2(10nM)
기준물질(Valdecosib)	28.8	5.47
실시에 10	26.2	12.3
실시에 11	24.3	10.6
실시에 12	26.3	5.67
실시에 13	9.8	25.7
실시에 14	21.3	6.02
실시에 15	22.3	5.42
실시에 16	32.9	16.3
실시에 17	10.6	23.3

<193> 3. 평가

<194> 상기 사이클로옥시게나제-1 및 사이클로옥시게나제-2의 저해에 관한 in vitro 실험 결과를 고찰해보면 다음과 같다.

<195> 실시에 10 내지 17의 사이클로옥시게나제-1의 억제%에 대한 사이클로옥시게나제-2의 억제%의 비율이 기준물질(valdecosib) 보다 거의 동일하거나 현저히 우수한 것으로 나타났다. 이는 사이클로옥시게나제-1에 대한 사이클로옥시게나제-2의 선택적 억제효과가 기준물질과 거의 동일하거나 현저히 우수함을 나타낸다.

<196> 특히 실시예 13의 1-메틸-3-[2-(4-메틸술폰닐-페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-[1,2,4]트리아졸-3-yl]-1H-인돌, 실시예 17의 5-메탄술폰닐-2-(5-나프탈렌-2-일-3-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-피리딘 경우에 있어서 사이클로옥시게나제-2의 억제효과가 기준물질(valdecoxib)보다 월등하게 우수한 동시에 사이클로옥시게나제-1의 억제효과는 비슷하거나 현저히 떨어져서 선택성이 뛰어난 것으로 입증되었다.

<197> 이러한 결과는 선택성의 향상으로 인해 기준물질보다 부작용이 개선되었을 뿐만 아니라 해열진통소염 효과면에서도 더 우수하다는 것을 보여준다.

【발명의 효과】

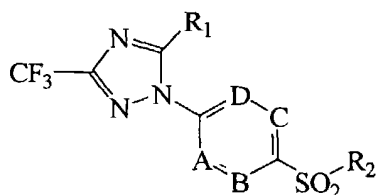
<198> 본 발명에 따르면 종래의 비스테로이드성 소염제의 부작용이 개선되어 특히 소화성 궤양, 위염, 부분적인 장염, 궤양성 대장염, 게실염, 위장내 출혈 또는 저트롬빈혈증 등이 있는 환자들에게 유용하게 사용할 수 있으며 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법 그리고 이들을 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물을 제공할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염:

[화학식 1]



상기에서,

R_1 은 나프틸, 인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조티엔닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 또는 이들의 치환가능한 위치가 할로젠, 히드록시, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 시아노, 아미노, 모노알킬아미노, 및 디알킬아아미노로 구성된 군으로부터 선택된 기로 치환된 것이고,

R_2 는 메틸 또는 아미노이고,

A, B, C, 및 D는 각각 독립적으로 탄소 또는 질소이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, R_1 은 나프틸, 인돌릴, 벤조퓨란일, 퀴놀리닐, 또는 C_1-C_6 알킬로 치환된 인돌릴인 것을 특징으로 하는 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸;

5-(벤조퓨란-2-일)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-3-트리플루오로메틸-1H-1,2,4-트리아졸;

2-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌;

1-

메틸-2-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인돌;

1-메틸-3-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-

인돌;

2-[2-(4-메틸술폰닐페닐)-5-트리플루오로메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일]-퀴놀린;

4-[5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-벤젠술폰아미드;

및

5-메탄술폰닐-2-[5-(나프탈렌-2-일)-3-트리플루오로메틸-1,2,4-트리아졸-1-일]-피

리딘으로 구성된 군으로부터 선택된 1,2,4-트리아졸 유도체 또는 그의 무독성 염.